

Biologiske forandringer hos pasienter med post-traumatisk stresslidelse



Studentoppgave, profesjonsstudiet i medisin

Student: Erik Sole Haugsbø

Veileder: Øivind Ekeberg

Innholdsfortegnelse

Side 3	Abstract
Side 3	Introduksjon Hva er et traume? Hva slags reaksjoner kan et traume føre til? Spesifikke hjerneregioner, hormoner og transmittorsubstanser med antatt betydning ved post-traumatisk stresslidelse Hensikten med denne oppgaven
Side 7	Metodologi Litteratursøk Traumeprosjekt ved Ullevål Universitetssykehus
Side 8	Resultater Litteratursøk Spesifikke hjerneregioner ved post-traumatisk stresslidelse Prefrontal cortex Amygdala Sammenhengen mellom prefrontal cortex og amygdala Hippocampus Hormoner og transmittorsubstanser ved post-traumatisk stresslidelse Hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA-aksen) Katekolaminer Traumeprosjektet ved Ullevål Universitetssykehus
Side 18	Diskusjon
Side 20	Konklusjon
Side 21	Litteraturhenvisninger

Abstract

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a serious psychiatric disorder that may develop in individuals exposed to a traumatic event. The lifetime prevalence of traumatic events serious enough to cause subsequent PTSD shows great variation depending on definition and sample selection, but even the most conservative of estimates would propose that in excess of 300 million patients world-wide meet diagnostic criteria for PTSD. PTSD is a disorder that leads to substantial impairment with huge consequences to both the individual and society. For these reasons, understanding PTSD is of huge significance.

Knowledge of the biological effects of traumatic stress is important to understand why some people develop PTSD following traumatic events and others do not, the symptomatology of PTSD and possible treatment options. The purpose of this paper is to review knowledge of alterations found in the prefrontal cortex, the amygdala, the hippocampus, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and catecholamine levels in PTSD patients.

Results from the reviewed research indicate certain changes in the brain of PTSD patients such as reduced volume and activation of the prefrontal cortex, hyperreactivity of the amygdala in symptomatic states and diminished volumes of the hippocampus. Interpretation of cortisol levels and changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is complicated for a number of reasons discussed in this paper, but evidence suggests suppression of cortisol levels in PTSD patients. There is also evidence of increased catecholamine responses to stress in PTSD patients, but this is not convincingly proven to be the case in baseline conditions.

Introduksjon

Hva er et traume?

Traume brukes som betegnelse på plutselige alvorlige psykiske eller fysiske belastninger som truer personens liv eller helse i overført eller direkte betydning. Belastninger er til en viss grad en del av det å være menneske, mens traumbetegnelsen reserveres for hendelser som ikke uten videre kan forventes å ramme en person selv om de er tenkelige. Traumer er hendelser som normalt fører til psykisk skade, men skaden vil oftest ikke være permanent.

Hva slags reaksjoner kan et traume føre til?

Akutt stressreaksjon

Når et bestemt stimulus registreres av hjernen blir det en økt aktivitet i nervesystemet kalt orienteringsreaksjon. Personen reagerer med økt sympatisk tonus og hemming av parasympatikus. Dette gir økt frisetting av katekolaminer, noe som har en rekke effekter som at hjertets minuttvolum øker og at blodtrykket stiger. Økte katekolaminnivåer gir også økt corticotrophin releasing factor-frigjøring, som fører til økt ACTH-frigjøring og deretter økte nivåer av sirkulerende kortisol. En begrenset akutt stressreaksjon på et stimulus er kroppens normale reaksjon og er i utgangspunktet ikke patologisk.

Akutt belastningslidelse

Akutt belastningslidelse er en reaksjon på en traumatisk hendelse som er uvanlig sterk. Symptomutbruddet kommer gjerne i løpet av få minutter etter hendelsen, i alle fall innen én time. I henhold til ICD-10 foreligger følgende diagnostiske retningslinjer for akutt belastningslidelse:

A: Symptombildet er blandet og vanligvis skiftende med en startfase med forvirring, deretter kan depresjon, angst, sinne, desperasjon, hyperaktivitet og tilbaketrekking forekomme. Ingen symptomtype dominerer over lengre tid.

B: Symptomene forsvinner raskt. Hvis tilbaketrekning fra de belastende omgivelsene er mulig forsvinner symptomene innen få timer. Der slik tilbaketrekking ikke er mulig er vanligvis symptomene minimale etter tre dager.

Tilpasningsforstyrrelser

Tilpasningsforstyrrelser er tilstander med subjektive plager og følelsesmessige forstyrrelser som oppstår i tilpasningsperioden etter en belastende livshendelse. Symptomene varierer og omfatter nedtrykthet, angst eller bekymring, følelse av maktesløshet overfor situasjonen og manglende evne til å planlegge fremover eller å fortsette i nåværende situasjon, samt større eller mindre problemer med å utføre daglige rutiner. Ingen av symptomene er i seg selv så alvorlige eller fremtredende at en mer spesifikk diagnose rettferdiggjøres.

Debuten inntreffer vanligvis innen én måned etter traumet og symptomene varer sjelden mer enn seks måneder.

Post-traumatisk stresslidelse (PTSD)

PTSD er den mest alvorlige typen reaksjon på et traume. Det er en lidelse som kan oppstå hos mennesker som har vært utsatt for særlig skremmende og redselsfulle opplevelser. Lidelsen kjennetegnes ved stadig gjenopplevelse av den skremmende hendelsen både i våken tilstand og ved søvn (intrusjon) samtidig med tankemessige og atferdsmessige forsøk på å unngå å bli minnet om hendelsen (unnvikelse). I tillegg foreligger det vanligvis autonom hyperreaktivitet, vaksomhet, lettskremthet og søvnløshet.

I henhold til ICD-10 foreligger følgende diagnostiske kriterier for PTSD:

A: Traumekriteriet

Pasienten må ha vært utsatt for en belastende hendelse som opplevdes som usedvanlig truende eller katastrofal, og som høyst sannsynlig hos nesten enhver ville forårsake omfattende og sterkt ubehagelige reaksjoner.

B: Intrusjonskriteriet

Det må ha være vedvarende minner/gjenopplevelse av den belastende opplevelsen i form av intrusive flashbacks, levende minner eller tilbakevendende drømmer, evt. opplevelse av sterkt ubehag når pasienten utsettes for situasjoner som minner om med den belastende hendelsen.

C: Unnvikelseskriteriet

Biologiske forandringer hos pasienter med post-traumatisk stresslidelse

Pasienten må forsøke å unngå situasjoner eller omstendigheter som minner om eller er forbundet med den belastende hendelsen.

D: Aktiveringskriteriet

Ett av de to følgende må være tilstede:

- a) manglende evne til å huske viktige sider av tiden da man var utsatt for hendelsen
- b) vedvarende symptomer på økt aktivering eller fysiologisk følsomhet

E: Tidskriteriet

Kriteriene B, C og D må alle være oppfylt innen seks måneder etter at den belastende hendelsen fant sted.

Det er viktig å være klar over at kun et lite mindretall som utsettes for noe som oppfyller kriterie A utvikler PTSD. Forståelsen av hvorfor dette kun skjer noen få er mangelfull, men en antar at pre-traumatisk sårbarhet, peri- og post-traumatiske variabler alle må være viktige.

Spesifikke hjerneregioner, hormoner og transmittorsubstanser med antatt betydning for post-traumatisk stresslidelse

PTSD-symptomer antas å representere manifestasjoner av stressinduserte forandringer i hjernens struktur og funksjon. Man tror stress resulterer i akutte og kroniske forandringer i blant annet følgende spesifikke regioner av hjernen og nevrokjemiske systemer:

Prefrontal cortex

Dette området av hjernen behandler informasjonen det mottar for å ta beslutninger om kognitive og emosjonelle responser. En av hovedoppgavene er å sortere bort mindre viktige stimuli og hemme respons på sensorisk input, da særlig forhindre såkalt "fear conditioning". Da en har sett at PTSD-pasienter har unormalt sterke fryktresponser har det blitt fremsatt hypoteser om at det kan observeres forandringer i prefrontal cortex hos disse pasientene.

Amygdala

Amygdala er involvert i vurderingen av stimuli som individet oppfatter som en mulig trussel og er nødvendig for utvikling av "fear conditioning". Siden PTSD-pasienter ofte er særlig oppmerksomme og skvetne med hensyn til mulige trusler i miljøet rundt seg har man i lengre tid hatt hypoteser om at PTSD-pasienter har en hyperreaktiv amygdala.

Hippocampus

Hippocampus er en midthjernestruktur i den mediale temporallappen. En vet at hippocampus er særlig viktig for lagring av nye minner. Videre tror man at hippocampus samarbeider med amygdala om tolkningen av emosjonelle minner. Det ble derfor tidlig foreslått at forandringer i hippocampus kan være deler av forklaringen på unnvikelsessymptomer hos PTSD-pasienter. I tillegg kan dette være deler av forklaringen på at noen av disse pasientene har problemer med å erindre den aktuelle hendelsen, samt at de har problemer med verbale, deklorative hukommelsesoppgaver.

Hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA-aksen)

Hypothalamus secernerer corticotrophin-releasing factor (CRF) som respons på traumatisk stress. CRF stimulerer så ACTH-sekresjon fra hypofysen, som igjen stimulerer kortisolfrigjøring fra binyrebarken. Kortisols rolle ved akutte stressreaksjoner har blitt hypotetisert til å skulle regulere katekolaminers rolle i minnedannelse og –lagring. I tillegg har økte kortisolnivåer over lang tid effekter som at det øker sensitiviteten til thalamus for innkommende stimuli og at det forbedrer langtidshukommelsen og gjenkallelse av emosjonelt relevant informasjon. Det har derfor blitt fremsatt hypoteser om at lave kortisolnivåer i akutsituasjonen disponerer for PTSD, mens man vil forvente høye kortisolnivåer i kronisk fase.

Katekolaminer

Ved stress aktiveres det sympatiske nervesystemet og katekolaminer som adrenalin og noradrenalin frigjøres i økt grad nærmest umiddelbart, og bidrar til å sette kroppen i alarmberedskap. Denne økte frigjøringen gjelder både ut i sirkulasjonen fra binyrene og økt firing fra nevroner i sentralnervesystemet. I tillegg har økte nivåer av CRF en stimulerende effekt på noradrenalinfrigjøring fra locus coeruleus (LC) i pons. Denne økte LC-aktiviteten spiller en rolle ved PTSD-symptomer som søvnforstyrrelser, oppvakthet, irritabilitet og sinne. Det finnes også bevis for at noradrenalin har betydning for minnekonsolidisering. Det er derfor nærliggende å tro at intrusjonsfenomener som for eksempel flashbacks har sammenheng med dette.

Jeg er ikke kjent med at det er gjort noen studie av katekolaminer blant pasienter som innlegges i sykehus på grunn av et så alvorlig traume at det utløste traumealarm. Jeg ble sammen med to andre medisinstudenter invitert til å delta i en slik studie. Imidlertid viste det seg at datainnsamlingen ble vanskeligere og mer tidkrevende enn det som var planlagt, slik at det på nåværende tidspunkt kun er mulig å presentere noen preliminnære resultater. Siden jeg deltok aktivt i studien ønsker jeg å presentere noen data, også for å vise hvor utfordrende og ressurskrevende en slik studie er å gjennomføre.

Hensikten med denne oppgaven

Hensikten med denne oppgaven er å gi en oversikt over tilgjengelig informasjon over hvilke endringer i hjernens struktur og funksjon samt andre nevrobiologiske endringer en finner hos pasienter med PTSD. Videre vil det bli forsøkt vist hvordan disse forandringene passer overens med symptombildet PTSD-pasienter fremviser.

Videre ønsket vi å studere nivået av adrenalin og noradrenalin i arterielt blod blant traumepasienter, og å se om det var noen sammenheng mellom dette og graden av PTSD-symptomer ved inklusjon i studien kort tid etter traumet og ved oppfølging etter tre måneder.

Viten om dette vil kunne hjelpe til i utviklingen av behandling av lidelsen og bedre forståelsen av hvorfor noen mennesker utvikler PTSD etter et stort traume og andre ikke. Ved å vite mer om hvilke pasienter som er særlig utsatt for å utvikle PTSD vil en også kunne sette inn preventive tiltak hos disse.

Metodologi

Litteratursøk

Det ble utført søk i PubMed, The Cochrane Collaboration og PsycINFO (OvidSP) med søkeordet "PTSD" i kombinasjon med hhv. søkeordene "HPA axis", "cortisol", "noradrenergic mechanisms", "adrenergic mechanisms", "epinephrine", "norepinephrine", "biological changes" og "neurobiological changes". Kun artikler på engelsk og de skandinaviske språkene ble vurdert. Artikler basert på kun dyreforsøk ble ekskludert, også artikler som utelukkende dreide seg om barn. Videre ble kun meta-analyser og oversiktsartikler (reviews) tatt med. Abstracts fra artiklene som dukket opp i søket ble så gjennomlest for å kontrollere at artiklene var relevante for denne oppgaven.

Traumestudie ved Ullevål universitetssykehus

Et pågående traumeprojekt i mottagelsesavdelingen ved Ullevål universitetssykehus (UUS) i regi av PhD-stipendiater Laila Skogstad er også tatt med. Ullevål universitetssykehus mottar traumepasienter som har vært utsatt for akutt skade. Disse pasientene tas i mot på en spesialtilpasset akuttstue av minst ni fagpersoner. I løpet av kort tid skal man få oversikt over, stabilisere og behandle eventuelle livstruende skader. I perioden mai 2006 - januar 2007 ble det tatt arterielle blodprøver i av traumepasienter. I forbindelse med studien "Psykososial oppfølging etter akutte skader/ulykker" ble pasientene i ettertid spurt om de ønsket å være med på en studie hvor de aktuelle blodprøvene ble analysert med tanke på adrenalin- og noradrenalinverdier. Blodprøvene ble analysert ved laboratoriet på UUS, som har lang erfaring med disse kompliserte analysene.

Studien er todelt – en kartleggingsstudie som undersøker hvordan pasienter utsatt for akutt skade/ulykke har det fysisk, psykisk og sosialt i etterkant av ulykken. I tillegg er det en intervensjonsstudie. Pasienter med skår ≥ 20 på Impact of Event Scale blir randomisert enten til bearbeidingsamtale med sykepleier eller kontroll. Fokus i disse studiene er stressreaksjoner etter ulykken. Man benytter hhv. PTSS-12 og Impact of Event Scale som screeninginstrumenter for akutte og posttraumatiske stressreaksjoner. Pasientene får spørreskjema tilsendt ca. 3–6 uker etter ulykken, etter 3–4 måneder og etter 12 måneder. En vil da kunne se etter om det er noen sammenheng mellom katekolaminverdiene i tiden kort tid etter traumet og senere utvikling av reaksjoner som PTSD. Andre instrumenter som benyttes er bl.a. SF 36, HADS og et selvlaget spørreskjema om hvordan pasienten opplevde ulykken, transporten og møtet med sykehuset. Data som blant annet type traume, transport, om pasienten ble intubert og omfanget av skader ble også registrert. Videre ble også Glasgow Coma Scale, blodtrykk og puls både prehospitalt og i mottak registrert.

Studien hadde følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier:

Inklusjonskriterier

- Alle pasienter ≥ 18 og ≤ 75 som innlegges UUS med traumealarm.

Eksklusjonskriterier

- Pasienter med så alvorlig hodeskade at de ikke er i stand til å fylle ut spørreskjema.
- Pasienter som ikke leser, snakker eller forstår norsk.
- Pasienter bosatt i utlandet.

Biologiske forandringer hos pasienter med post-traumatisk stresslidelse

- Pasienter som er psykotiske eller av andre grunner ikke kan fylle ut spørreskjemaer på en pålitelig måte.
- Pasienter som har skadet seg selv.
- Pasienter som dør under sykehusoppholdet.

Totalt ble det tatt 54 blodprøver. 13 av pasienten takket ja til å bli med på studien. Årsaker til at de 41 andre pasientene ikke ble med i studien var problemer med blodprøvene (fem), at pasienten var utenlandsk (fem), pasienten var for gammel (én), pasienten døde eller hadde for omfattende hodeskader (seks), pasienten var psykisk utviklingshemmet (én) eller ikke kunne kontaktes da vedkommende var uten fast bopel (én). Videre takket fire pasienter nei til å bli med i studien, 18 responderte ikke på forespørselen om å bli med.

Resultater

Litteratursøk

Søk i The Cochrane Collaboration på søkeordene nevnt ovenfor med de angitte begrensningene ga ingen treff.

Søk i PubMed og PsycINFO (OvidSP) ga følgende resultater:

Søkeord (i tillegg til PTSD)	Antall treff i PubMed	Antall treff i PsycINFO	Antall art. tatt med i oppg.
”HPA axis”	26	1	2
Cortisol	64	3	4*
”Noradrenergic mechanisms” OR			
”adrenergic mechanisms”	2	0	1
Norepinephrine OR epinephrine	38	0	4
”Biological changes”	3	0	1
“Neurobiological changes”	7	0	5

* pluss to artikler som også ga treff under “HPA axis”

De fire artiklene fra PsycINFO var ikke med i treffene fra PubMed. 16 av treffene på ”cortisol” ga også treff under ”HPA axis”, slik at det totalt ble 128 ulike treff. Alle artiklene var på engelsk. Etter å ha lest gjennom abstracts til de 128 artiklene ble det klart at kun 17 av dem var direkte relevante for denne oppgaven. De øvrige 111 artiklene ble derfor ekskludert på grunnlag av at de primært handlet om andre lidelser enn PTSD. Disse artiklene hadde ofte kommet med i søket fordi PTSD hadde blitt nevnt i andre sammenhenger enn det som er relevant for denne oppgaven.

Spesifikke hjerneregioner ved post-traumatisk stresslidelse

Prefrontal cortex

Flere MR-studier har vist redusert volum i prefrontal cortex, særlig mediale deler, hos PTSD-pasienter. Særlig er ACC (anterior cingulate cortex) mindre hos PTSD-pasienter enn friske kontroller og traume-eksponerte personer uten PTSD, også når man kontrollerer for

alkoholmisbruk (1). To studier har til og med rapportert at alvorlighetsgraden av PTSD er inverst korrelert med ACC-volum (2).

Nevrokjemiske studier har også indikert forandringer i medial frontal cortex, men disse har vist seg vanskelig å reproducere i nye studier. Man har blant annet i én case-studie (18) funnet redusert N-acetyl aspartat (NAA)/kreatinin-ratio i ACC hos én PTSD-pasient, noe man dermed kunne tenke seg indikerte redusert nevronaktivitet i denne regionen. Nyere studier (19, 20) har ikke reproducert dette eller andre mulige interessante funn (2), så mer forskning må til på dette området.

Funksjonelle radiologiske studier har vist redusert aktivering av mediale prefrontal cortex (mPFC) og ACC hos PTSD-pasienter under tester hvor traumatiske opplevelser på ulike vis ble framkalt hos PTSD-pasienter og kontroller (1). Disse studiene har til og med vist at aktiviteten i mPFC er inverst korrelert med graden av PTSD-symptomer, altså sammenfallende med volumfunnene beskrevet ovenfor (3). Noen få studier (21, 22) har vist andre resultater, enten uendret eller økt aktivitet i de aktuelle områdene (2). Mulige forklaringer på dette kan være tekniske begrensninger ved undersøkelsen, men dissosiative tilstander hos forsøkspersonene har også vært foreslått som forklaring (2).

Det er altså evidens for strukturelle og funksjonelle forandringer og prefrontal cortex hos PTSD-pasienter, mens det nevrokjemiske bildet er mer uklart. Mer forskning på området er påkrevet.

Amygdala

Det finnes for øyeblikket ikke klare holdepunkter for volumendringer i amygdala hos PTSD-pasienter. Riktignok har én studie (23) vist redusert amygdalavolum hos brystkreftoverlevende med intrusjonssymptomer sammenlignet med overlevende uten slike symptomer, men de aktuelle pasienten oppfylte ikke kravene for PTSD (2). En stor meta-analyse fra 2006 fant mindre amygdala-volum hos PTSD-pasienter sammenlignet med friske kontroller, men disse funnene var ikke statistisk signifikante (4).

Derimot har flere studier påvist en hyperreaktiv amygdala (1, 2, 5, 6). Denne hyperreaktiviteten er sett både ved aktiv eller passiv framkalling av det aktuelle traumet, men også ved mer generelle affektive stimuli (1, 2). Allerede i 2000 brukte Rauch et al en validert metode for å måle, ved hjelp av funksjonell MR, automatiske amygdalaresponser til generelle trusselrelaterte stimuli. Størrelsen på amygdalaresponsen kunne skille PTSD-pasienter fra ikke-PTSD-pasienter med en sensitivitet på 75 % og en spesifisitet på 100 % (6).

Størrelsen på amygdala-aktiveringen har blitt vist å være positivt korrelert med selvrapportert alvorlighetsgrad av PTSD-symptomer (2). Derimot vet en svært lite sikkert om hyperreaktiviteten en ser hos PTSD-pasienter er en markør på at man har utviklet lidelsen, eller om dette heller er en pre-eksisterende risikofaktor. Tvillingstudier og studier på pasienter hvor en har bilder i forkant av traumet eller utviklingen av PTSD kan tenkes å være til hjelp her.

Sammenhengen mellom medial prefrontal cortex og amygdala

Lesjonsstudier har vist at mPFC vanligvis modulerer emosjonelle responser gjennom hemming av amygdala (6, 7, 8).

Fire studier har undersøkt hvordan dette er hos PTSD-pasienter. To studier (24, 25) viste at økt amygdalarespons på emosjonelle stimuli sammenfalt med redusert aktivitet i mPFC (2). To andre studier (26) viste positiv korrelasjon mellom aktiviteten i mPFC og amygdala (1, 2). Alle fire studiene viser altså endrede forhold mellom mPFC og amygdala i forhold til friske kontroller, men det er uklart om det er en positiv korrelasjon eller en invers sammenheng. Det er interessant å merke seg at de to studiene som viste en invers sammenheng undersøkte PTSD-pasienter på et senere tidspunkt i forhold til traumet enn de to andre studiene, der pasientene var mer i akutt fase. Det er derfor grunn til å håpe på at videre forskning på dette feltet, hvor en sammenligner pasienter etter hvor lang tid det har gått fra traumet, kan klargjøre dette.

Hippocampus

Volumendringer i hippocampus?

Flere tilstander, som for eksempel bipolar lidelse, schizofreni, alkoholmisbruk og demens, er assosiert med redusert hippocampusvolum, noe som har gjort undersøkelser av hippocampusvolum hos PTSD-pasienter ekstra utfordrende å tolke (1).

Til tross for dette har flere studier vist redusert hippocampusvolum og –aktivitet assosiert med kronisk PTSD (7). Endringene er spesifikke for PTSD og reduksjonen (ca. 10% i flere studier og proporsjonal med alvorligheten av traumet) er signifikant også når man tar hensyn til konfunderende faktorer som alkoholmisbruk og annen komorbiditet (4).

Hippocampusvolumreduksjonen er vist å være lik hos kvinner og menn, men man finner det ikke hos barn. Det finnes noen eldre studier som ikke viser redusert hippocampusvolum, men felles for disse studiene er at de enten er gjort på barn eller foretatt i akutfasen av PTSD (mindre enn 6 måneder etter traumet) (1).

En del av studiene som har vist redusert hippocampusvolum har vist sprikende resultater med tanke på om de har funnet redusert volum bilateralt eller kun unilateralt, det sistnevnte til dels på vekslende sider. En meta-analyse fra 2005 undersøkte dette spesielt og fant at selv om man inkluderte studier hvor pasientene varierte med hensyn til alder, kjønn, type traume, symptomalvorlighet og – varighet samt type kontrollgrupper så endte man opp med å finne signifikant volumreduksjon i begge hemisfærer hos PTSD-pasienter (9).

De fleste undersøkelsene av hippocampusvolum er gjort ved rene billedundersøkelser, men det finnes også noen undersøkelser der en har målt NAA-nivået i hippocampus ved hjelp av PET (positrone emission tomography) eller SPECT (single photon emission computed tomography). En har i disse undersøkelsene sett opptil 18 % gjennomsnittlig reduserte nivåer hos PTSD-pasienter sammenlignet med kontroller, noe som tyder på at dette er en mer sensitiv undersøkelse enn kun å undersøke volumet (1, 5).

Endring i hippocampusaktivitet?

Noen studier har sett på hippocampusfunksjonen ved PTSD. De tidligste studiene (27-29) viste entydig redusert aktivitet i hippocampus i symptomatiske stadier og etter yohimbine-administrasjon (øker PTSD-symptomer). Senere studier (30) har indikert at dette skyldes økt blodstrømning i symptomfrie stadier, og denne økte blodstrømmen i symptomfrie stadier har

vist seg å være positivt korrelert med symptomalvorlighetsgrad når disse pasienten først får symptomer (2).

Hormoner og transmittorsubstanser ved post-traumatisk stresslidelse

Hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA-aksen)

Endringer i CRF-nivå ved post-traumatisk stresslidelse

To studier har vist forhøyede CRF-nivåer i cerebrospinalvæske hos PTSD-pasienter (10, 11), noe som passer overens med økt sympatisk tonus. De samme studiene har ikke vist forhøyet 24-timers kortisol, noe en ville forvente ved normal HPA-akse-funksjon. Det er likevel viktig å huske på at økt CRF ikke nødvendigvis bare representerer økt hypothalamus-frigjøring, men også kan skyldes økt ekstrahypothalamisk frigjøring (12).

Endringer i ACTH-nivå ved post-traumatisk stresslidelse

De fleste studier viser ACTH-nivåer som er sammenlignbare med de nivåene man finner hos kontroller, dette til tross for at noen av disse studiene fant lave kortisolnivåer (12). Siden hypofysen påvirkes av både stimulering fra CRF fra hypothalamus og hemmes av negativ feedback fra kortisol er det vanskelig å foreta noen sikker tolking ut i fra disse resultatene alene.

Kortisolnivå i akuttfasen etter et traume hos pasienter som senere utvikler post-traumatisk stresslidelse

Kun noen få studier har undersøkt direkte om kortisolnivået i akuttfasen etter et traume affiserer risikoen for å utvikle PTSD. To tidlige studier (31, 32) kunne ikke påvise sammenheng mellom kortisolnivåer i akuttfasen og senere utvikling av PTSD (13). Derimot fant man i to større studier (33, 13) signifikant reduserte kortisolnivåer rett etter traumet hos de som senere utviklet PTSD (12, 13). Videre så man i begge studiene at PTSD-fenomener som intrusjon og unnvikelse var inverst korrelert med kortisolnivåene rett etter traumet (13). En mulig forklaring på at man ikke finner noen sammenheng i de to første studiene er at studiene besto av for få pasienter.

Endringer i kortisolnivå ved kronisk post-traumatisk stresslidelse?

Dette har vært gjenstand for intensiv forskning helt siden Mason et al. for 20 år siden påviste lavere kortisolnivåer hos Vietnamveteraner med PTSD enn hos psykiatriske pasienter i fire andre diagnosegrupper (12). Dette fikk stor oppmerksomhet, ikke minst siden resultatet ble ansett som kontraintuitivt. Resultatene av studier som har forsøkt å undersøke dette nærmere har sprikt i alle retninger. Tidlige studier viste lavere 24-timers kortisolnivå hos PTSD-pasienter sammenlignet med kontroller (12, 13), mens andre studier (34, 35) har vist høyere kortisolnivåer (12, 13). Andre studier igjen har ikke påvist endringer i kortisolnivåer hos PTSD-pasienter (12, 14).

Det finnes en rekke mulige forklaringer på at resultatene spriker slik som de gjør. Blant annet har for få pasienter i studiene, ulike eksklusjons-/inklusionskriterier, ulik tid siden traumet og ulike måter å innhente og behandle urinprøvene blitt nevnt som begrensende faktorer (12). Videre er komorbiditet, særlig depresjon, en potensielt viktig konfunderende faktor, da dette

både er vanlig blant PTSD-pasienter og siden depresjon er assosiert med motsatte HPA-utslag av hva man ser hos PTSD-pasienter (13). Det er også rimelig å anta at kortisolnivå hos PTSD-pasienter varierer avhengig av om den aktuelle pasienten er i en fase med mye symptomer eller ikke i tidsperioden hvor prøvetakingen foregår. Endelig må man være åpen for at man ikke greier å få entydige resultater fordi PTSD er en så kompleks lidelse at de hypotesene man til nå har utarbeidet for HPA-akse-forandringer er mangelfulle.

Nevroendokrine utfordringstester

Siden resultatene fra studiene nevnt ovenfor under ”baseline conditions” kun i beskjeden grad har kunnet påvise entydige forandringer i HPA-aksen ved PTSD har man gjort en rekke ulike studier hvor man har undersøkt ulike deler av HPA-aksen under såkalte utfordringstester. Tre studier har brukt ikke-farmakologiske virkemidler for å indusere stress. To av disse studiene (36, 37) viste at PTSD-pasienter hadde forhøyede plasmakortisolnivåer sammenlignet med kontroller etter å ha blitt utsatt for stress (10). Den tredje studien (38) viste ikke dette, men dette kan skyldes at blodprøvene her ble tatt umiddelbart etter stressinduseringen.

Av farmakologiske utfordringstester er det den såkalte ”low dose dexamethasone suppression test” som har vist mest overbevisende resultater. Det er gjort en rekke studier med 1 mg dexametason til PTSD-pasienter, men disse har ikke vist overbevisende resultater (10, 12). Derimot har studier med 0,5 mg dexametason konsekvent vist økt kortisolsuppresjon hos PTSD-pasienter sammenlignet med kontroller (10, 12). To studier har også sett på ACTH etter dexametasonadministrasjon. Begge disse studiene viser at også ACTH virker å være supprimert hos PTSD-pasienter, noe som tyder på hemming på hyposenivået (10, 12).

Man ser av resultatene at det foreligger en dysregulering av HPA-aksen hos PTSD-pasienter, men at denne dysreguleringen ikke alltid er enkel å påvise. Denne dysreguleringen ser ut til å bestå i suppresjon av sirkulerende kortisolnivåer, dette kan kanskje forklares som hjernens måte å forsvare seg mot vedvarende hyperaktivering.

Katekolaminer

Det foreligger indirekte tegn på at økte katekolamin-nivåer etter et traume disponerer for utvikling av PTSD. Særlig er det vist grundig at de pasientene med særlig høy hjerterefrekvens i akutfasen etter et traume har større risiko for å utvikle PTSD enn pasienter med relativt sett lavere hjerterefrekvens (13).

Mesteparten av forskningen som er gjort på katekolaminer og PTSD konsentrerer seg om katekolaminenes rolle i kronisk fase av PTSD. De fleste studier har konsentrert seg om noradrenalin. Det finnes likevel noen studier gjort på adrenalin som tyder på at PTSD-pasienter reagerer med sterkere aktivering ved stress enn kontroller (1, 5). Medikamenter som reduserer adrenalinivået i sirkulasjonen er vist å redusere intrusjonsfenomener hos PTSD-pasienter, mens medikamenter som stimulerer adrenalinfrigjøring induserte flashbacks (5).

Noradrenalin er viktig for oppmerksomhet, minnelagring og aktivering (1, 11, 15). Prominente PTSD-symptomer som angst, søvnproblemer og økt skvettenhet kan, i det minste delvis, forklares ved økt noradrenalinivå hos PTSD-pasienter (11).

En rekke studier har vist økt sympatisk aktivering hos PTSD-pasienter, inkludert økt blodtrykk, hjerterefrekvens og hudledningsevne. Derimot er ikke svarene entydige når en har

forsøkt å bevise økt noradrenerg aktivitet hos PTSD-pasienter ved baseline-forhold (15). NA-nivåer i urin har blitt rapportert å være høyere hos PTSD-pasienter sammenlignet med friske kontroller og kontroller med andre psykiatriske lidelser i noen (39, 40), men ikke alle (41, 42), studier (16). Det samme gjelder for NA-metabolitten MHPG (3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol) i urin. Plasmanivåer av NA har også vist noe sprikende resultater, med tre studier (39, 43, 44) som tyder på økte nivåer hos PTSD-pasienter, to andre studier (41, 42) viste ingen forskjell (16).

Når pasientene utsettes for stress er det ingen tvil om man finner forhøyede plasmanivåer av NA, men dette finner man ikke igjen ved baseline-forhold. En sannsynlig tolking er derfor at PTSD-pasienter ikke har forhøyede NA-verdier så lenge de ikke utsettes for stress, men at de får uforholdsmessig stor økning i plasmanivå sammenlignet med mennesker som ikke har PTSD, når de utsettes for stress. De forhøyede plasmaverdiene når pasienten utsettes for stress kan forklare de høye urinverdiene noen studier har funnet. Interessant nok har én studie som fokuserte på CSF-nivåer av NA funnet ikke bare signifikant økt NA-verdier hos PTSD-pasienter, men også at CSF-nivået av NA økte proporsjonalt med hvor mye og hvor plagsomme PTSD-symptomer pasienten opplevde (15).

Lenge konsentrerte forskningen seg om å undersøke NA-nivåer perifert, som beskrevet over. De siste årene har ny teknologi gjort det mulig å undersøke også sentral noradrenerg funksjon vha. funksjonelle MR-undersøkelser og PET (positron emisjonstomografi). Studier hvor administrering av yohimbine ($\alpha 2$ -antagonist), som altså øker hjernens NA-frigjøring, hadde tidligere vist økning av PTSD-symptomer, særlig flashbacks (11), hos PTSD-pasienter. Likeledes hadde man sett det motsatte ved administrasjon av clonidine ($\alpha 2$ -agonist). De nyere undersøkelsene har vist at yohimbine-administrasjon fører til nedsatt blodtilstrømning og glukosemetabolisme til områder av hjernen med mye NA (15). Det har blitt foreslått at disse observerte effektene skyldes NA-indusert reduksjon i hjernens metabolisme, og at denne nedsatte hjernemetabolismen kan være med på å forklare symptomene disse pasientene opplever ved yohimbine-administrasjon. Dette er dog ikke godt nok undersøkt ennå til at det rettfærdiggjør at man trekker sikre konklusjoner.

Traumeprosjektet ved Ullevål universitetssykehus

Pasient	Noradrenalin (pg/ml)	Adrenalin (pg/ml)	PTSS-12 v/inklusion	PTSS-12 v/3 mnd	IES v/inklusion	IES v/3 mnd
Pas. 9	393	325 ↑	40	26	23	30
Pas. 11	1189 ↑	1017 ↑			32	
Pas. 20	267	170 ↑	17	16	19	6
Pas. 24	476	238 ↑				
Pas. 25	370 ↑	80	21		6	16
Pas. 29	1038 ↑	1191 ↑	25	25	4	4
Pas. 30	2642 ↑	3706 ↑	26	30	16	3
Pas. 33	1083 ↑	466 ↑			38	32
Pas. 36	701 ↑	786 ↑	12		10	
Pas. 37	710 ↑	168 ↑	35	13	22	6
Pas. 39	503	322 ↑			46	
Pas. 40	337	76	13		9	
Pas. 53	716 ↑	895 ↑	35	22	7	18
Gj.snitt	802	726	25	22	19	14

Referanseverdier: Noradrenalin: <600 pg/ml. Adrenalin: <100 pg/ml

PTSS-12 (Post-Traumatic Stress Scale 12-Item Version) består av 12 spørsmål om hvorvidt pasienten har vært plaget av ulike typer av reaksjoner etter ulykken de siste sju dager.

Reaksjonene er nært knyttet til viktige faktorer ved PTSD. Hvert spørsmål graderes fra 1 (aldri/sjelden) til 7 (meget ofte), slik at mulig resultat blir 12–84.

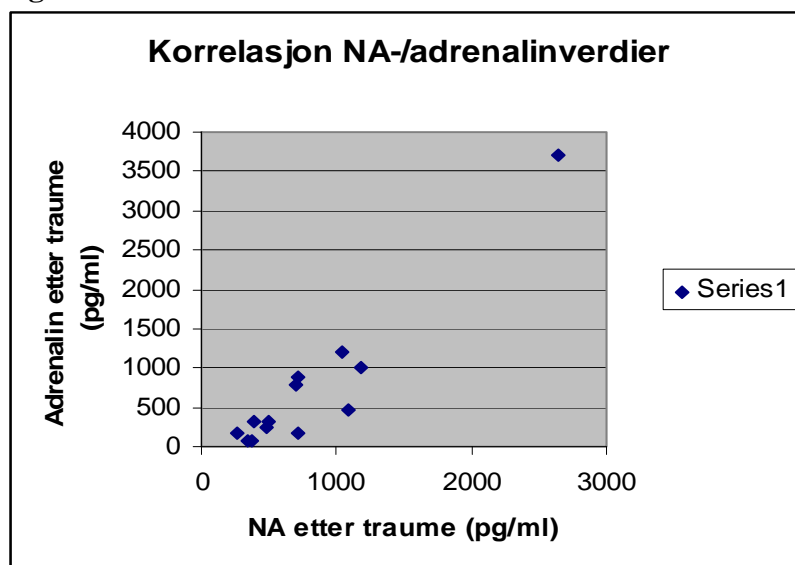
Referanseverdier: 12-24; mild. 25-39; moderat. >40; alvorlig.

IES (Impact of Event Scale) er et skjema for selvrappotering etter alvorlige traumer som særlig fokuserer på intrusjons- og unnvikelsesfenomener de siste sju dager. Pasienten tar stilling til 15 påstander med gradering 0 (aldri) til 5 (i høy grad), slik at mulig resultat blir 0-75. Som nevnt under ”Metodologi” ble pasienter med ≥ 20 på Impact of Event Scale randomisert enten til bearbeidingsamtale med sykepleier eller kontroll.

Gjennomsnittsverdiene av PTSS-12 hhv. ved inklusjon og tre måneder er kunstig like. Hvis en kun sammenligner de seks pasientene hvor det foreligger tall både ved inklusjon og etter tre måneder blir gjennomsnittstallene 29,7 ved inklusjon, 22 etter tre måneder. En ser altså en tendens til at disse pasientene hadde mindre PTSD-symptomer etter tre måneder enn ved inklusjon, men det er for få pasienter og for små utslag til at en kan trekke noen sikre konklusjoner. Én (pas. 30) av de seks pasientene hadde høyere PTSS-12-skår etter tre måneder (PTSS-12: 30) enn ved inklusjon (PTSS-12: 26). Interessant nok var dette den pasienten med de høyeste katekolaminverdiene etter traumet

Av de 13 pasientene hadde sju av dem både forhøyede adrenalin- og noradrenalinverdier. Fire hadde forhøyede adrenalin- men normale NA-verdier, én hadde forhøyet NA- men normal adrenalinverdi og én pasient hadde både normal adrenalin og NA. Disse resultatene bekrefter at man hos de fleste kan påvise økte katekolaminverdier etter et traume.

Figur 1



En ser at det er god korrelasjon mellom NA- og adrenalinverdiene til traumepasientene – i hovedsak har de pasientene med forhøyede NA-verdier også forhøyede adrenalinverdier. Den

eneste pasienten (pas. 30) med NA > 1200 pg/ml (2642 pg/ml) er også den eneste med adrenalinverdi > 1200 pg/ml (3706 pg/ml).

Deskriptiv statistikk NA etter traume/PTSS-12 ved inklusjon:

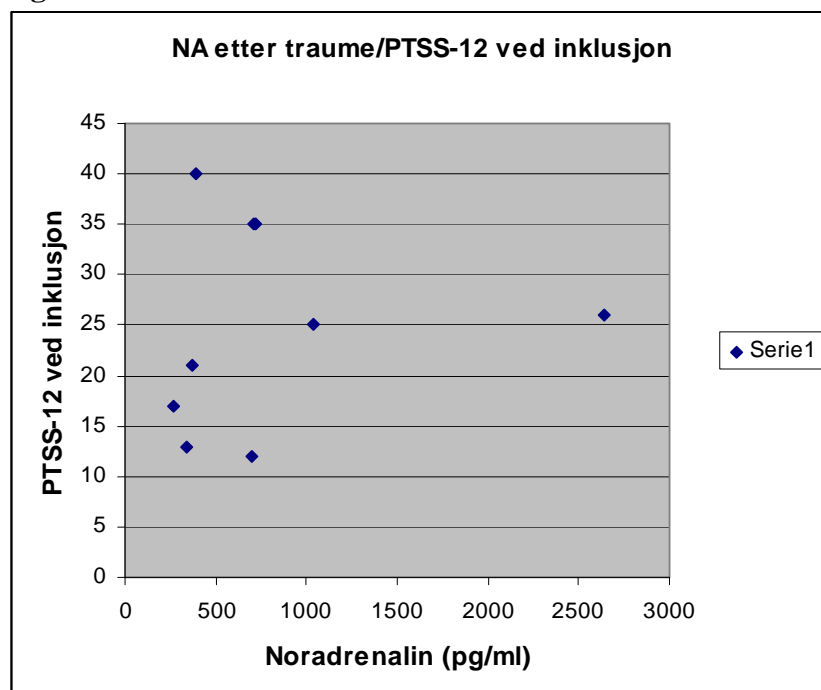
	Gj.snitt	Standardavvik	N
PTSS-12 v/inkl.	24,89	10,117	9
Noradrenalin (pg/ml)	801,92	629,028	13

Korrelasjoner NA etter traume/PTSS-12 ved inklusjon:

		PTSS-12 v/inkl.	Noradrenalin (pg/ml)
PTSS-12 v/inkl.	Pearson Correlation	1	,115
	Sig. (2-tailed)		,769
	N	9	9
Noradrenalin (pg/ml)	Pearson Correlation	,115	1
	Sig. (2-tailed)	,769	
	N	9	13

Det ses ingen signifikante korrelasjoner.

Figur 2



Deskriptiv statistikk adrenalin/PTSS-12 v/inklusion:

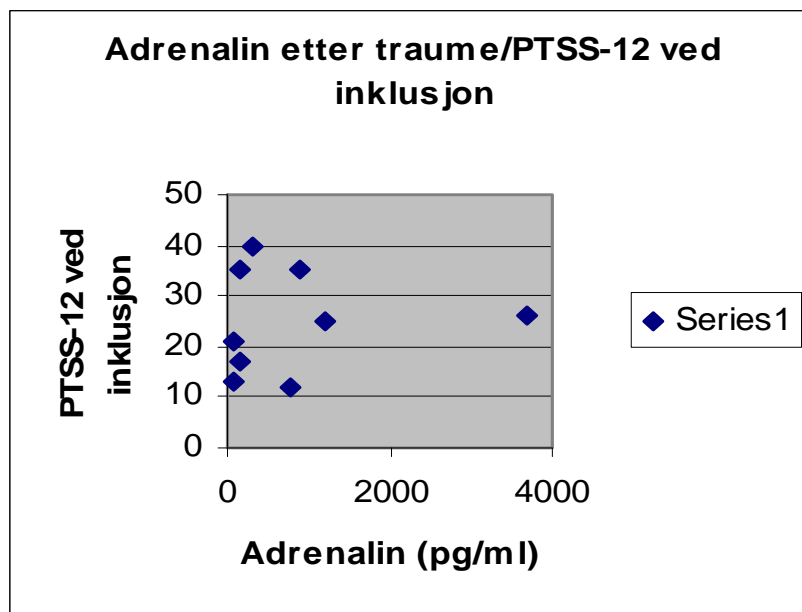
	Gj.snitt	Standardavvik	N
Adrenalin (pg/ml)	726,15	970,547	13
PTSS-12 v/inkl.	24,89	10,117	9

Korrelasjoner adrenalin/PTSS-12 v/inklusion:

		Adrenalin (pg/ml)	PTSS-12 v/inkl.
Adrenalin (pg/ml)	Pearson Correlation	1	,077
	Sig. (2-tailed)		,843
	N	13	9
PTSS-12 v/inkl.	Pearson Correlation	,077	1
	Sig. (2-tailed)	,843	
	N	9	9

Det ses ingen signifikante korrelasjoner.

Figur 3



Deskriptiv statistikk NA etter traume/PTSS-12 etter tre måneder:

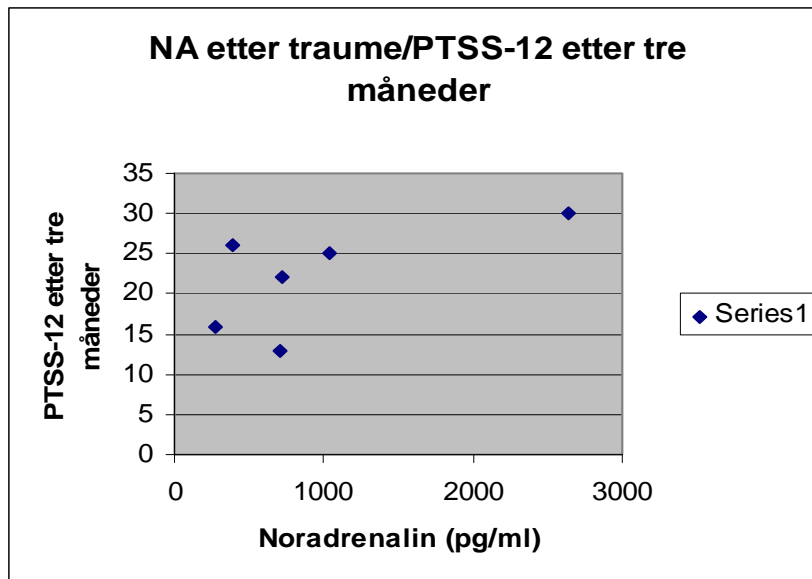
	Gj.snitt	Standardavvik	N
Noradrenalin (pg/ml)	801,92	629,028	13
PTSS-12 v/3 mnd	22,00	6,419	6

Korrelasjoner NA etter traume/PTSS-12 etter tre måneder:

		Noradrenalin (pg/ml)	PTSS-12 v/3 mnd
Noradrenalin (pg/ml)	Pearson Correlation	1	,641
	Sig. (2-tailed)		,170
	N	13	6
PTSS-12 v/3 mnd	Pearson Correlation	,641	1
	Sig. (2-tailed)	,170	
	N	6	6

Det ses ingen signifikante korrelasjoner.

Figur 4



Deskriptiv statistikk adrenalin etter traume/PTSS-12 etter tre måneder:

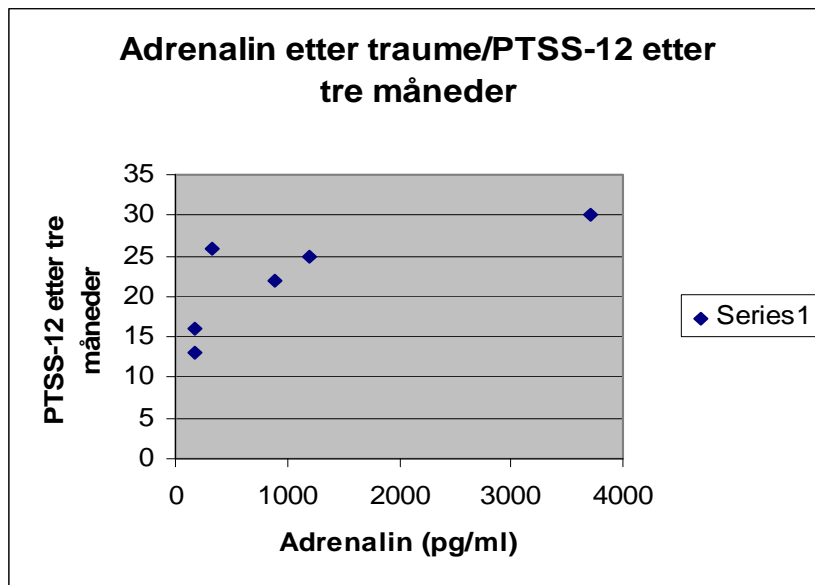
	Mean	Std. Deviation	N
Adrenalin (pg/ml)	726,15	970,547	13
PTSS-12 v/3 mnd	22,00	6,419	6

Korrelasjoner adrenalin etter traume/PTSS-12 etter tre måneder:

		Adrenalin (pg/ml)	PTSS-12 v/3 mnd
Adrenalin (pg/ml)	Pearson Correlation	1	,736
	Sig. (2-tailed)		,095
	N	13	6
PTSS-12 v/3 mnd	Pearson Correlation	,736	1
	Sig. (2-tailed)	,095	
	N	6	6

Det er her en korrelasjon ($r=0.74$), men denne er ikke signifikant ($p=0,097$). Siden antallet pasienter her er såpass lavt (det er altså kun seks av de 13 pasientene hvor det foreligger PTSS-12-skår på etter tre måneder) kan det foreligge noe av interesse her som man foreløpig ikke klarer å påvise at er statistisk signifikant. Det skal således bli interessant å følge disse pasientene videre, men det er sannsynlig at det er for få pasienter inkludert i studien til at man vil kunne finne statistisk signifikante utslag også etter å ha fulgt disse pasienten i flere år.

Figur 5



Det er altså vanskelig å påvise noen sammenheng mellom katekolaminverdiene og påfølgende reaksjoner. Riktignok er det interessant at den eneste pasienten med både normal adrenalin- og NA-verdi har en lav PTSS-12- og IES-skår (hhv. 13 og 9) ved inklusjon, men det er ikke mulig å trekke noen konklusjoner av bare én pasient alene. Det foreligger heller ikke data på PTSS-12- og IES-skår etter tre måneder eller senere på denne pasienten. Til sammenligning hadde de fem av de syv pasientene med forhøyede både adrenalin- og NA-verdier som det finnes både PTSS-12- og IES-skår på ved inklusjon PTSS-12-gjennomsnittsskår på 26,6 (variasjon fra 12-35) og IES-skår på 9,8 (4-22).

Man ser også at den ene pasienten med svært høye katekolaminverdier (pas. 30) ligger relativt høyt på PTSS-12 (hhv. 26 ved inklusjon og 30 etter tre måneder, dvs. innenfor ”moderat-segmentet” på PTSS-12). Igjen er det vanskelig å trekke noen konklusjoner av kun én pasient fulgt over så kort tid, men en kan kanskje ane at denne pasienten kan være spesielt interessant å følge videre.

Diskusjon

Studier på spesifikke hjerneregioner

Det har de siste tiårene blitt gjennomført en rekke studier på spesifikke hjerneregioner, godt hjulpet av stadige teknologiske framskritt. Som det framgår ovenfor har man også kommet fram til en del funn hos PTSD-pasienter, som mindre volum av hippocampus og prefrontal cortex og hyperreaktiv amygdala. Mange har også ventet å finne forandringer i amygdalavolum, men dette har til nå ikke lyktes. Mulige forklaringer på at man ikke finner dette, og at man også noen ganger får sprikende resultater på andre områder, er mange. Trolig er de to viktigste faktorene at PTSD er en svært kompleks lidelse som ikke arter seg likt hos alle og at ikke alle studier tar tilstrekkelig hensyn til hvor lang tid det har gått siden traumet og utviklingen av PTSD (7). Det er rimelig å anta at hvis en forandring er en

langtidskonsekvens av forandringer som oppstår som resultat av traumet så trenger man å sammenligne pasienter med sammenlignbar tidsrelasjon til traumet for å kunne påvise sammenhengen. Det er også en del mulige tekniske begrensninger ved en del av studiene, som for eksempel ulik snittykkelse ved MR-studier (4).

Lite hippocampusvolum konsekvens eller risikofaktor?

Det er stor interesse for å finne ut om lite hippocampusvolum er et resultat av PTSD eller en predisponerende faktor. En fremtredende teori har vært at høye kortisolnivåer hos personer etter et traume ville føre til skrumpning av hippocampus (17). Dette har da vist seg vanskelig å bevise, ikke minst siden det ikke har vært så entydige funn av forhøyede kortisolfunn hos PTSD-pasienter som man tidligere trodde (17). En alternativ hypotese om at lite hippocampusvolum like gjerne kunne være en pre-eksisterende risikofaktor har derfor også blitt foreslått.

Det er vanskelig å undersøke dette da man sjelden har gode undersøkelser av aktuelle pasienter før traumet inntraff. En studie som undersøkte akutt PTSD i 2001 viste ikke redusert hippocampusvolum hos pasienter med akutt PTSD, noe som ble tolket som at lite hippocampusvolum ikke disponerte for PTSD, men snarere måtte være en langtidskonsekvens (5). Det har senere kommet en tvillingstudie som viste at hos monozygote tvillinger, diskordante for traumeeksponering, så hadde ikke-eksponerte tvillinger av Vietnam-veteraner med PTSD mindre hippocampusvolum enn ikke-eksponerte tvillinger av veteraner uten PTSD (2, 4). Dette taler for lite hippocampusvolum som risikofaktor for utvikling av PTSD. Enda en undersøkelse viste at pasienter som hadde utviklet PTSD etter ett traume hadde mindre hippocampusvolum enn de som utviklet PTSD etter repeterte traumer (11), noe som kan indikere økt sårbarhet hos de med liten hippocampus i utgangspunktet.

Dyrestudier har indikert at stress kan forårsake skader i CA3-området i hippocampus samt hemme nevrogenesen i hippocampus. Noen mener dette kan skyldes hyperkortisolemi (8). Interessant er det også at SSRI ser ut til å hemme effektene av stress og promotere nevrogenesen (2, 8), men man har fortsatt ikke kommet fram til noen sikker årsaksforklaring på det reduserte hippocampusvolumet man ser hos PTSD-pasienter.

Hvorfor får noen endret kortisolrespons etter et traume og andre ikke?

Som nevnt ovenfor tyder nyere forskning på at de pasienter som framviser reduserte kortisolnivåer i akuttfasen etter et traume har økt risiko for å utvikle PTSD, trolig fordi økte kortisolnivåer behøves for at ikke de økte katekolaminnivåene mange får ved et traume skal føre til ”overkonsoliderte minner” og deretter PTSD-symptomer. Et interessant spørsmål blir derfor hvorfor noen viser denne endrede hormonresponsen etter et traume og andre ikke. Tidligere traume er en av de viktigste risikofaktorene for PTSD-utvikling etter et nytt traume (13, 45), og det er også vist at kvinnelige voldtektsofre som også tidligere har blitt utsatt for overfall har 6,7 ganger forøket risiko for PTSD-utvikling og også signifikant lavere kortisolnivåer etter voldtekten enn andre voldtektsofre (13, 31). Dette har ført til hypoteser om at tidligere traumeopplevelser fører til permanente biologiske forandringer i forholdet mellom katekolaminer og HPA-aksen som øker risikoen for PTSD-utvikling etter senere traumeopplevelser (12, 13). Det er foreløpig ikke gjort studier som har vært store nok til å påvise en slik sammenheng sikkert (13).

Utfordringer ved vurdering av hypothalamus-hypofyse-binyre-akse-forandringer

Det er gjort en lange rekke studier på HPA-aksen ved PTSD. Det kan derfor synes merkelig at man ikke har kommet frem til klarere konklusjoner på dens rolle ved PTSD enn det man har til nå. Det er trolig mange grunner til dette, ikke minst de konfunderende faktorene som er nevnt i resultatkapitlet. Kortisolutslagene en ser hos PTSD-pasienter i forhold til kontroller er relativt små, vanligvis ligger de faktisk innenfor de vanlige referanserammene som brukes i endokrinologien. Av dette følger det at man trenger store studier for å kunne påvise forskjeller. Siden det er så mange potensielt konfunderende faktorer er det veldig mange som må ekskluderes fra en slik studie for at den skal bli god nok. Kravet om store studier samtidig med strenge eksklusjonskriterier er selvsagt en vanskelig kombinasjon, men det er slike studier som må til for å øke vår viten om HPA-aksen ved PTSD.

Traumeprosjektet ved Ullevål universitetssykehus

Det er ennå ikke funnet noen signifikante funn fra denne studien, men som nevnt i resultatdelen er det noen av resultatene som peker seg ut som interessante å følge videre. Dessverre er det trolig for få pasienter inkludert i studien til at man vil finne signifikante resultater. Totalt sett ble det lagt ned betydelige ressurser fra tre medisinstudenter og to stipendiater i innsamling av blodprøver fra traumepasientene og fra stipendiatenes side i den videre kontakten med pasientene. Studien illustrerer således svært godt hvor vanskelig og tidkrevende klinisk forskning på biologiske forandringer hos PTSD-pasienter er.

Konklusjon

Litteraturgjennomgangen viser at det finnes beviser for redusert volum og aktivering i prefrontal cortex hos PTSD-pasienter. Man ser også hyperaktivitet i amygdala i symptomatiske perioder hos disse pasientene. At PTSD-pasienter har mindre hippocampusvolum enn andre er også veldokumentert, men det foreligger en diskusjon om dette skyldes traumat/PTSD eller om det er en pre-eksisterende risikofaktor.

Tolking av forandringer i HPA-aksen hos PTSD-pasienter er komplisert, men samlet tyder de studier som er gjort at det foreligger forandringer i HPA-aksen hos PTSD-pasienter, da særlig suppressjon av sirkulerende kortisolnivåer. Katekolaminresponsen på stress hos PTSD-pasienter er sterkere enn hos personer uten PTSD, derimot foreligger det lite kunnskap om katekolaminnivået umiddelbart etter traumat er en god prediktor på om en pasient har stor risiko for å utvikle PTSD. Det sistnevnte er noe vi forsøker å undersøke i traumeprosjektet ved UUS som er beskrevet over, men pasientene er ikke fulgt opp lenge nok til at man kan trekke noen konklusjoner ennå. Dessverre er det sannsynlig at det er for få pasienter som har blitt inkludert i studien til at man kan si noe sikkert.

PTSD er en kompleks lidelse med mange mulige konfunderende faktorer som vanskeliggjør forskningsarbeidet. Det er en stor utfordring å designe studier som er store nok til å påvise eventuelle biologiske forandringer hos PTSD-pasienter samtidig som man kun inkluderer sammenlignbare pasienter, men det er slike studier som må til for å øke kunnskapen om biologiske forandringer hos PTSD-pasienter.

Litteraturhenvisninger

Review-artikler og meta-analyser fra litteratursøket:

1. Bremner JD: Traumatic stress: effects on the brain. Review. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006, 8(4): 445-61.
2. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK: Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. Review. *Ann N Y Acad Sci*. 2006, 1071: 67-79.
3. Liberzon I, Sripada CS.: The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Prog Brain Res*. 2008, 167: 151-69.
4. Karl A et al.: A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006, 30(7): 1004-31.
5. Weiss SJ: Neurobiological alterations associated with traumatic stress. Review. *Perspect Psychiatr Care*. 2007 43(3):114-22.
6. Hull AM: Neuroimaging findings in post-traumatic stress disorder. Systematic review. *Br J Psychiatry*. 2002, 181: 102-110.
7. Bremner JD: Functional neuroimaging in post-traumatic stress disorder. *Expert Rev Neurother*. 2007, 7(4): 393-405.
8. Bremner JD: Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders. Review. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007, 17(4): 523-38.
9. Smith ME: Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: A meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus* 2005, 15 (6): 798–807.
10. De Kloet CS et al.: Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *J Psychiatr Res*. 2006, 40(6): 550-67.
11. Hageman I, Andersen HS, Jørgensen MB: Post-traumatic stress disorder: a review of psychobiology and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2001, 104(6): 411-22.
12. Yehuda R: Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. Review. *Psychiatr Clin North Am*. 2002, 25(2): 341-68.
13. Delahanty DL, Nugent NR: Predicting PTSD Prospectively Based on Prior Trauma History and Immediate Biological Responses. Review. *Ann N Y Acad Sci*. 2006, 1071: 27-40.
14. Wheler GHT et al: Cortisol Production Rate in Posttraumatic Stress Disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, 91(9): 3486-9.

15. O'Donnell T, Hegadoren KM, Coupland NC: Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychobiology* 2004, 50: 273-83.
16. Southwick et al: Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. Review. *Biol Psychiatry*. 1999, 46(9):1192-1204.
17. Kimble M, Kaufman M: Clinical correlates of neurobiological change in posttraumatic stress disorder: an overview of critical systems. *Psychiatr Clin North Am*. 2004, 27: 49-65.

Enkeltartikler fra oversiktsartiklene og meta-analysene som det er henvist til i teksten:

18. De Bellis MD, Keshavan MS, Harenski KA: Anterior cingulate N-acetylaspartate/creatine ratios during clonidine treatment in a maltreated child with posttraumatic stress disorder. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol*. 2001, 11: 311-16.
19. Seedat S, Videen JS, Kennedy CM: Single voxel proton magnetic resonance spectroscopy in women with and without intimate partner violence-related posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.: Neuroimaging* 2005, 139: 249-58.
20. Bremner JD et al: Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry* 2000, 157: 1120-26.
21. Bryant RA: Neural networks of information processing in posttraumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 2005, 58: 111-18.
22. Sachinvala N et al: Increased regional cerebral perfusion by 99mTc hexamethyl propylene amine oxime single photon emission computed tomography in post-traumatic stress disorder. *Mil. Med*. 165: 473-79.
23. Matsuoka Y: A volumetric study of amygdala in cancer survivors with intrusive recollections. *Biol. Psychiatry* 2003, 54: 736-743.
24. Shin LM et al: Regional cerebral blood flow in amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch. Gen. Psychiatry* 2004, 61: 168-76.
25. Shin LM et al: A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005, 62: 273-81.
26. Gilboa A et al: Functional connectivity of the prefrontal cortex and the amygdala in posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* 2004, 55: 263-72.
27. Shin LM et al: Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: a PET investigation. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156: 575-584.
28. Bremner JD et al: Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of yohimbine administration in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1997, 54: 246-54.

29. Bremner JD et al: Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156: 1787–1795.
30. Shin LM et al: Hippocampal function in posttraumatic stress disorder. *Hippocampus* 2004, 14: 292–300.
31. Resnick HS et al: Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *Am J Psychiatry*. 1995, 152(11): 1675-7.
32. McFarlane AC, Atchison M, Yehuda R: The acute stress response following motor vehicle accidents and its relation to PTSD. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1997, 821: 437–41.
33. Delahanty DL, Raimonde AJ, Spoonster E: Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biol. Psychiatry* 2000, 48: 940–47.
34. Maes M et al: Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1998, 98: 328-35.
35. Rasmusson AM et al: Increased pituitary and adrenal reactivity in premenopausal women with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* 2002, 50: 965-77.
36. Bremner JD et al: Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. *Psychoneuroendocrinology* 2003, 28: 733-50.
37. B.M. Elzinga et al: Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology* 2003, 28: 1656-65.
38. I. Liberzon et al: Neuroendocrine and psychophysiologic responses in PTSD: a symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology* 1999, 28: 40-50.
39. Kosten TR et al: Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1987, 13-20.
40. Yehuda R et al: Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans. *J Nerv Ment Dis* 1992, 180: 321-25.
41. Pitman RK et al: Psychophysiologic responses to combat imagery of Vietnam Veterans with posttraumatic stress disorder versus other anxiety disorders. *J Abnormal Psychol* 1990, 99: 49-54.
42. Mellman TA et al: Nocturnal/daytime urine norepinephrine measures and sleep in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry* 1995, 38: 174-79.
43. De Bellis MD et al: Urinary catecholamine excretion in childhood overanxious disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1997, 821: 441-45.

44. Yehuda R, Siever LJ, Teicher MH: Plasma norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol concentrations and severity of depression in combat posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1998, 44: 56-63.
45. Ozer EJ et al: Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull.* 2003, 129(1): 52-73.